

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2001 年 11 月 1 日 (01.11.2001)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 01/81327 A1

- (51) 国際特許分類: C07D 277/34 // (72) 発明者: および
A61K 31/426, A61P 3/10 (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 大野田道郎
(21) 国際出願番号: PCT/JP01/03450 (OONODA, Michiro) [JP/JP]; 〒396-0011 長野県伊那
市大字伊那部6387-5 Nagano (JP). 織田和雄 (ORITA,
Kazuo) [JP/JP]; 〒349-0141 埼玉県蓮田市西新宿3-38-3
(22) 国際出願日: 2001 年 4 月 23 日 (23.04.2001) Saitama (JP).
(25) 国際出願の言語: 日本語 (74) 代理人: 弁理士 箕浦 清 (MINOURA, Kiyoshi); 〒
102-0073 東京都千代田区九段北3丁目2番2号 九段ビ
(26) 国際公開の言語: 日本語 ル7階 Tokyo (JP).
(30) 優先権データ: 特願2000-124006 2000 年 4 月 25 日 (25.04.2000) JP (81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,
BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM,
DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL,
(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 杏林 IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU,
製薬株式会社 (KYORIN PHARMACEUTICAL CO., LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL,
LTD.) [JP/JP]; 〒101-0062 東京都千代田区神田駿河台 PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ,
2丁目5番地 Tokyo (JP). UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

[続葉有]

(54) Title: NOVEL STABLE CRYSTAL OF THIAZOLIDINEDIONE DERIVATIVE AND PROCESS FOR PRODUCING THE SAME

(54) 発明の名称: チアソリジンジオン誘導体の新規な安定結晶とその製法

(57) Abstract: A homogeneous crystal having excellent stability which is suitable for the industrial-scale production of 5-[(2,4-dioxothiazolidin-5-yl)methyl]-2-methoxy-N-[[4-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]benzamide (KRP-297). The novel crystal of KRP-297 is produced through recrystallization from an alcohol solvent. It is characterized by having diffraction angles (2θ) at least 9.7° , 15.0° , and 22.5° in X-ray powder diffractometry.

(57) 要約:

5 - [(2 , 4 - ジオキソチアソリジン - 5 - イル) メチル] -
2 - メトキシ - N - [[4 - (トリフルオロメチル) フェニル] メ
チル] ベンズアミド (K R P - 2 9 7) を工業的スケールで製造す
るために、均質で安定性に優れた結晶を見出し、それを製造する方
法を確立することにある。

アルコール系溶媒で再結晶することにより、X 線粉末回折におい
て、少なくとも 9.7° 、 15.0° 及び 22.5° に回折角度 (2θ) を示すことを特徴とする K R P - 2 9 7 の新規な結晶を提供す
る。

Best Available Copy



WO 01/81327 A1



(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告書

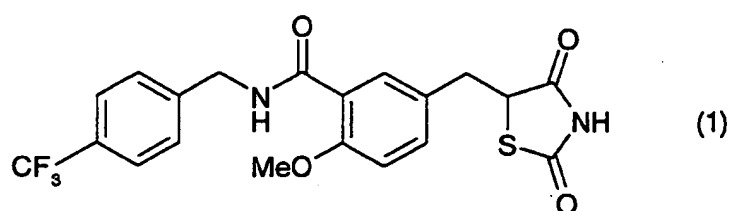
2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

明 細 書

チアゾリジン誘導体の新規な安定結晶とその製法

技術分野

本発明は、式 (1)



で表される 5-[(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル)メチル]-2-メトキシ-N-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]ベンズアミド (K R P-297) の安定な結晶形とその製造方法に関する。

背景技術

K R P-297 は非常に優れた血糖降下作用を有し、血糖降下剤及びインスリン感受性増強剤として有用な化合物である (M. Nomura ら、Bioorg. Med. Chem. Lett., 9 (1999) 533-538.)。当初は特開平 9-48771 開示した方法によって製造されていた。

K R P-297 を工業的スケールで製造するために、均質で安定性に優れた結晶を見出し、それを製造する方法を確立することにある。

発明の開示

K R P-297 の製造方法の研究・開発に伴い、従来の方法 (特

開平 9-48771) で得られていた結晶とは異なる新規な結晶が得られることを見出し、本発明を完成させたものである。即ち、従来の方法（例えば特開平 9-48771 等）により得られた K R P - 2 9 7 の結晶（旧形結晶）を、さらに適切な溶媒で再結晶することによって、従来より均質でより安定な新規結晶に変換することが確認されたものである。

K R P - 2 9 7 の新規な結晶は X 線粉末回折において、少なくとも 9.7° 、 15.0° 及び 22.5° に回折角度 (2θ) を示すことを特徴とする結晶である。

本発明の K R P - 2 9 7 の新規結晶は、通常、反応終了後に得られた粗結晶を、適当な溶媒で再結晶することにより、再現性よく得ることができる。

再結晶に用いる溶媒としては、エタノール等の低級アルコール類、含水低級アルコール類、あるいは一般的な有機溶媒、必要に応じ混合液などがあげられる。好ましい溶媒としては、エタノール又はイソプロピルアルコールである。

本発明の新規結晶は吸湿性が無く、製造上で安定した供給が可能であり、K R P - 2 9 7 の工業的生産にはきわめて有利である。

図面の簡単な説明

第 1 図は本発明の新規結晶の粉末 X 線回折図であり、第 2 図は従来法の結晶の粉末 X 線回折図であり、第 3 図は本発明の新規結晶の熱分析図であり、第 4 図は従来法の結晶の熱分析図である。

発明を実施するための最良の形態

次に本発明を具体例によって説明するが、これらの例によって本発明が限定されるものではない。

(実施例 1)

ジクロロメタン 49mL にトリエチルアミン 6.30 g 及び 5-[(2, 4-ジオキソチアゾリジン-5-イル)メチル]-2-メトキシ安息香酸 7.00 g を加えた。クロロ炭酸エチル 2.71 g を加え、10 分間攪拌した。更に 4-トリフルオロメチルベンジルアミン 4.59 g を加え、1 時間攪拌した。反応液を水洗後、溶媒を留去して残留物に水 109 mL、エタノール 33 mL を加え、2 mol/L 塩酸を滴下して pH 2 とした。析出晶をろ取、水洗し、粗結晶 10.25 g を得た。粗結晶 10.25 g を 90% エタノールより 2 回再結晶し、6.49 g の 5-[(2, 4-ジオキソチアゾリジン-5-イル)メチル]-2-メトキシ-N-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]ベンズアミド (KRP-297) を得た(収率 61.3%)。

mp. 193 ~ 195 °C。

(実施例 2)

5-[(2, 4-ジオキソチアゾリジン-5-イル)メチル]-2-メトキシ安息香酸 5.00 g とトリエチルアミン 4.50 g をイソプロピルアルコール 35 mL に溶解し、攪拌下 -5 ~ 0 °C でクロロ炭酸エチル 2.12 g を滴下した。-5 ~ 0 °C で 10 分間攪拌後、4-トリフルオロメチルベンジルアミン 3.27 g をイソプロピルアルコール 15 mL に溶解した液を -5 ~ 0 °C で滴下した。滴下終了後、加温して 25 ~ 35 °C で一時間攪拌した。次いで 60 °C に加温して 24.5% 水酸化ナトリウム水溶液 4.83 mL を加えたのち、3 °C まで冷却し、析出したナトリウム塩を濾取しイソプロピルアルコール 15 mL で洗浄した。

得られたナトリウム塩を水 78 mL とイソプロピルアルコール 59 mL の混液に溶解し、1 mol/L 塩酸で液性を pH 6.95 とした。6 °C まで冷却後、析出晶を濾取し水 23 mL で洗浄した。40 °C で送風乾燥して粗結晶を 6.59 g (収率 84.6%) 得た。

この粗結晶を 90% エタノール 132 mL から再結晶後、40 °C で減圧下乾燥して KRP-297 6.02 g (収率 77.3%) を得た。

mp. 195 ~ 196 °C

(実施例 3)

5-[(2, 4-ジオキソチアゾリジン-5-イル) メチル]-2-メトキシ安息香酸 5.20 Kg とトリエチルアミン 4.68 Kg をイソプロピルアルコール 36.3 L に溶解し、攪拌下 -5 ~ 0 °C に保ちながらクロル炭酸エチル 2.11 Kg を滴下した。-5 ~ 0 °C で 10 分間攪拌後、これに 4-トリフルオロメチルベンジルアミン 3.24 Kg をイソプロピルアルコール 15.6 L に溶解した液を同温度に保ちつつ滴下した。滴下終了後、加温し 25 ~ 35 °C で一時間攪拌した。次いでイソプロピルアルコール 20.8 L を添加した後、24.5% 水酸化ナトリウム水溶液 5.0 L を加えた。10 °C 以下に冷却し、1.5 時間攪拌、析出したナトリウム塩を濾取しイソプロピルアルコール 15.6 L で洗浄した。乾燥減量値より換算収量として KRP-297 のナトリウム塩 7.78 Kg (91.4%) を得た。

得られたナトリウム塩を水 77.8 L とイソプロピルアルコール 72.9 L の混液に溶解し、0 ~ 10 °C で 1 mol/L 塩酸を滴下して液性を pH 2.0 とした。0 ~ 10 °C で 1.5 時間攪拌し、析出晶を濾取し、水 81.1 L で洗浄した。乾燥減量値より換算収量とし

てK R P - 2 9 7 を 6 . 1 2 K g (7 5 . 5 %) 得た。

この粗結晶を水 2 8 . 6 L とイソプロピルアルコール 1 2 2 L の混合溶液に加え、7 0 ° C 以上に加熱し溶解した。熱時ろ過し、水 2 . 4 L とイソプロピルアルコール 9 . 8 L の混合溶液で洗浄した。混合溶液を合わせ、室温まで放冷し、1 5 時間攪拌した。析出晶をイソプロピルアルコール 1 8 . 4 L で洗浄、脱液後、4 0 ° C で減圧下乾燥し、K R P - 2 9 7 5 . 3 2 K g (収率 6 5 . 6 %) を得た。

m p . 1 9 5 ~ 1 9 6 ° C

(実施例 4)

従来法 (特開平 9 - 4 8 7 7 1 号の実施例 3 9) により得た K R P - 2 9 7 旧形結晶 (m p . 1 7 6 . 0 ~ 1 7 7 . 5 ° C) 5 . 9 7 K g を 9 0 % エタノール 1 1 9 L に加熱溶解した。熱時濾過後、9 0 % エタノール 1 2 L で洗浄し、ろ液を室温まで冷却した。析出結晶をろ取し、エタノール 1 8 L で洗浄した。これを 4 0 ~ 6 0 ° C で乾燥し、K R P - 2 9 7 の新規結晶 5 . 1 1 K g (8 5 . 6 %) を得た。

m p . 1 9 5 ° C

(実施例 5) 粉末 X 線回折測定

粉末 X 線回折は理学社製 X 線回折装置 R I N T 2 2 0 0 広角ゴニオメータを用い、C u K α 線により測定した。本実施例化合物の結晶における回折角度 (2θ) 及び相対強度 (c p s) は第 1 図に示した。従来の方法で得られた結晶の粉末 X 線回折パターンは第 2 図に示した。この結果、本発明の実施例で得られた結晶は少なくとも $2 \theta = 9 . 7 ^{\circ}$ 、 $1 5 . 0 ^{\circ}$ 及び $2 2 . 5 ^{\circ}$ に特徴的な回折パターンを示し、従来結晶とは異なるものであった。

(実施例 6) 熱分析

熱分析装置 (理学電機 ; T A S - 2 0 0) を用いて、結晶の熱的な安定性を調べた。

第 3 図は K R P - 2 9 7 の新規結晶、第 4 図は従来の方法で得られた結晶の熱分析チャートを示した。新規結晶では 1 9 4 . 8 ° C から吸熱現象が観察され、1 9 6 . 2 ° C に吸熱ピークを示した。一方、従来の結晶では 1 8 6 . 3 ° C に吸熱のピークを示した。このことから、新規結晶では、従来の結晶に比べ、熱的により安定した結晶であることが明らかとなった。

産業上利用可能性

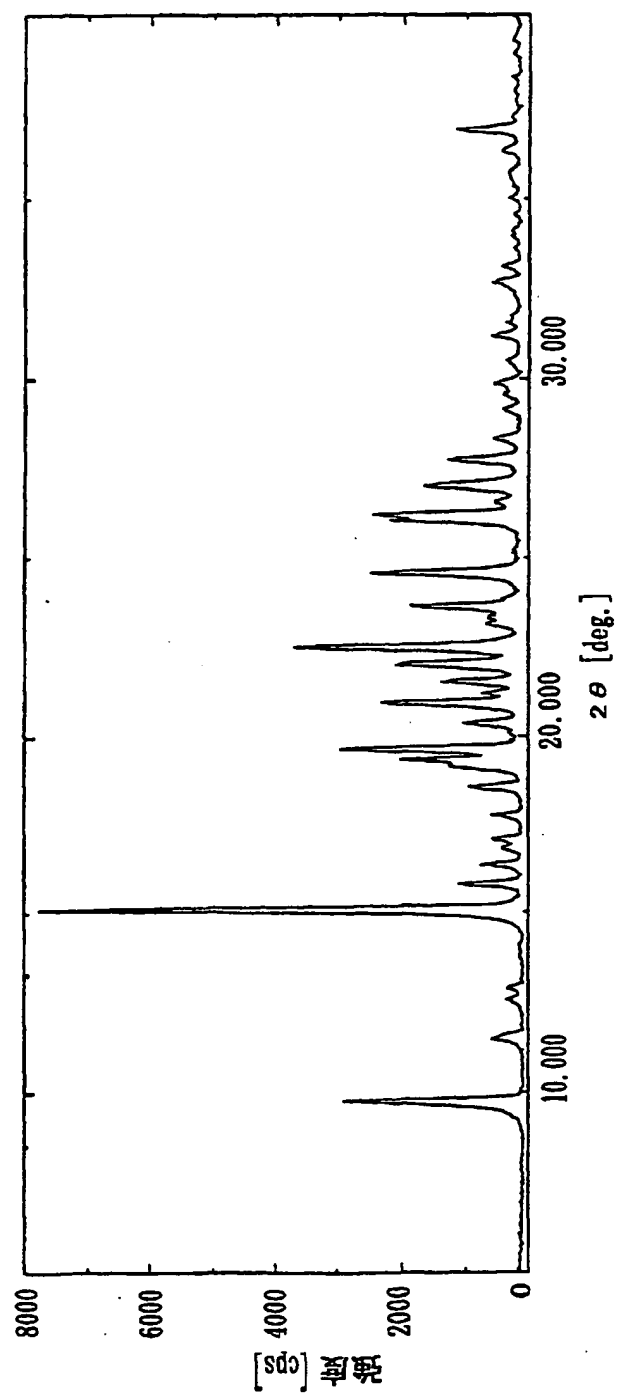
従来の方法により得られた K R P - 2 9 7 の結晶を、さらに低級アルコール系の適切な溶媒で再結晶することによって、均質でより安定な新規結晶が得られた。本発明により提供される均質で安定な新規結晶は吸湿性が無く、製造上で安定した供給が可能であり、K R P - 2 9 7 の工業的生産にはきわめて有利である。

請求の範囲

1. X線粉末回折において、少なくとも 9.7° 、 15.0° 及び 22.5° に回折角度(2θ)を示すことを特徴とする5-[(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル)メチル]-2-メトキシ-N-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]ベンズアミドの新規結晶。
2. 適切な溶媒から再結晶することを特徴とする請求項1に記載の新規結晶の製造方法。
3. 低級アルコール又は水を含有する低級アルコールから再結晶することを特徴とする請求項2に記載の新規結晶の製造方法。

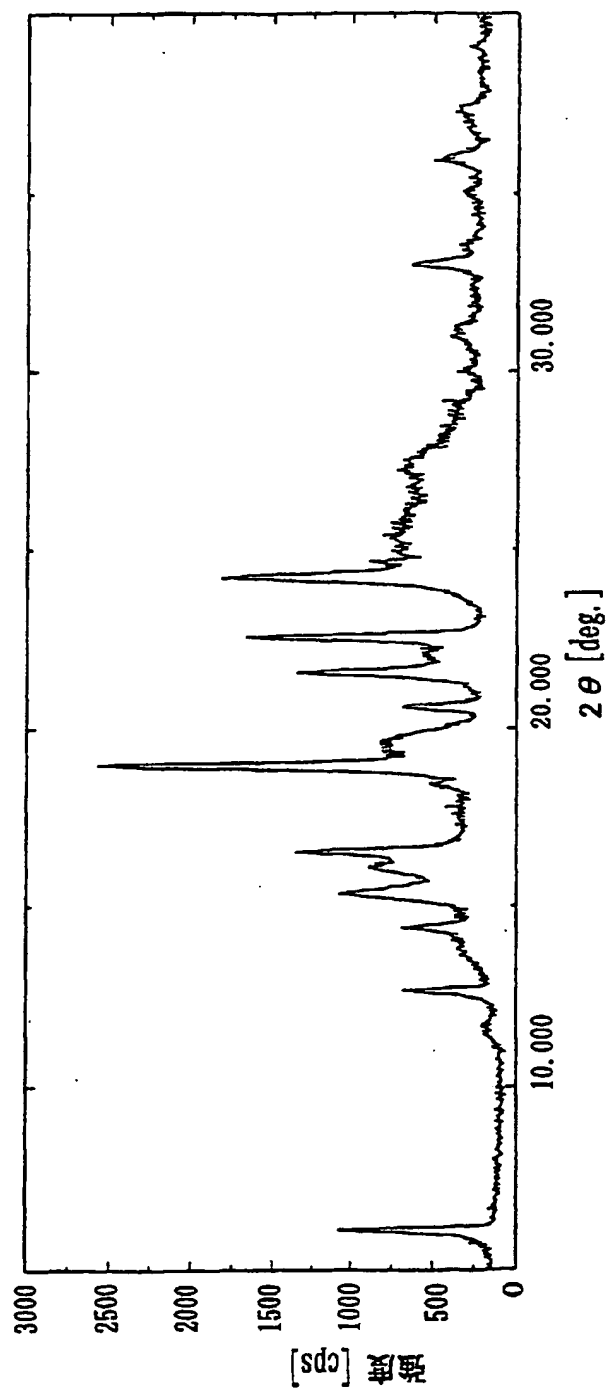
1 / 4

第 1 図



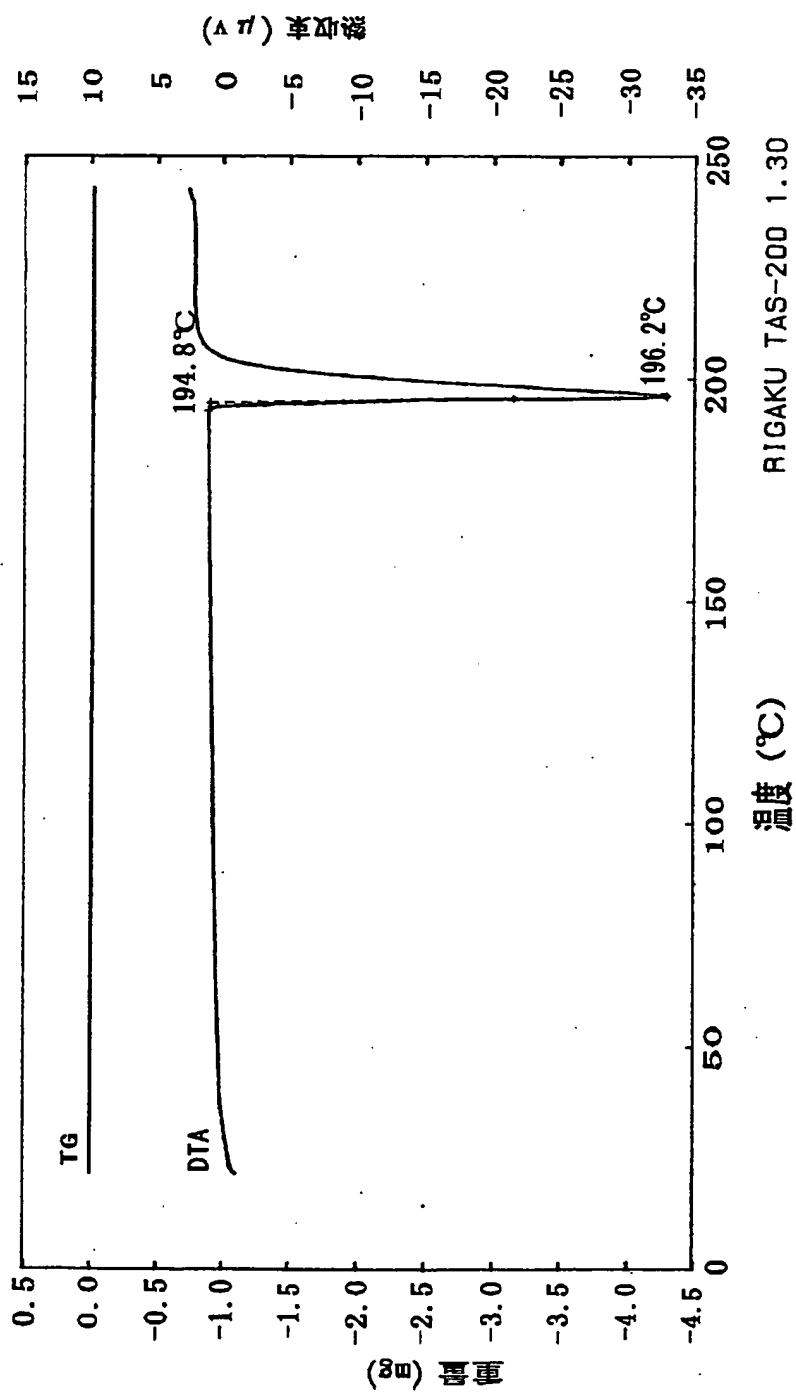
2 / 4

第 2 図

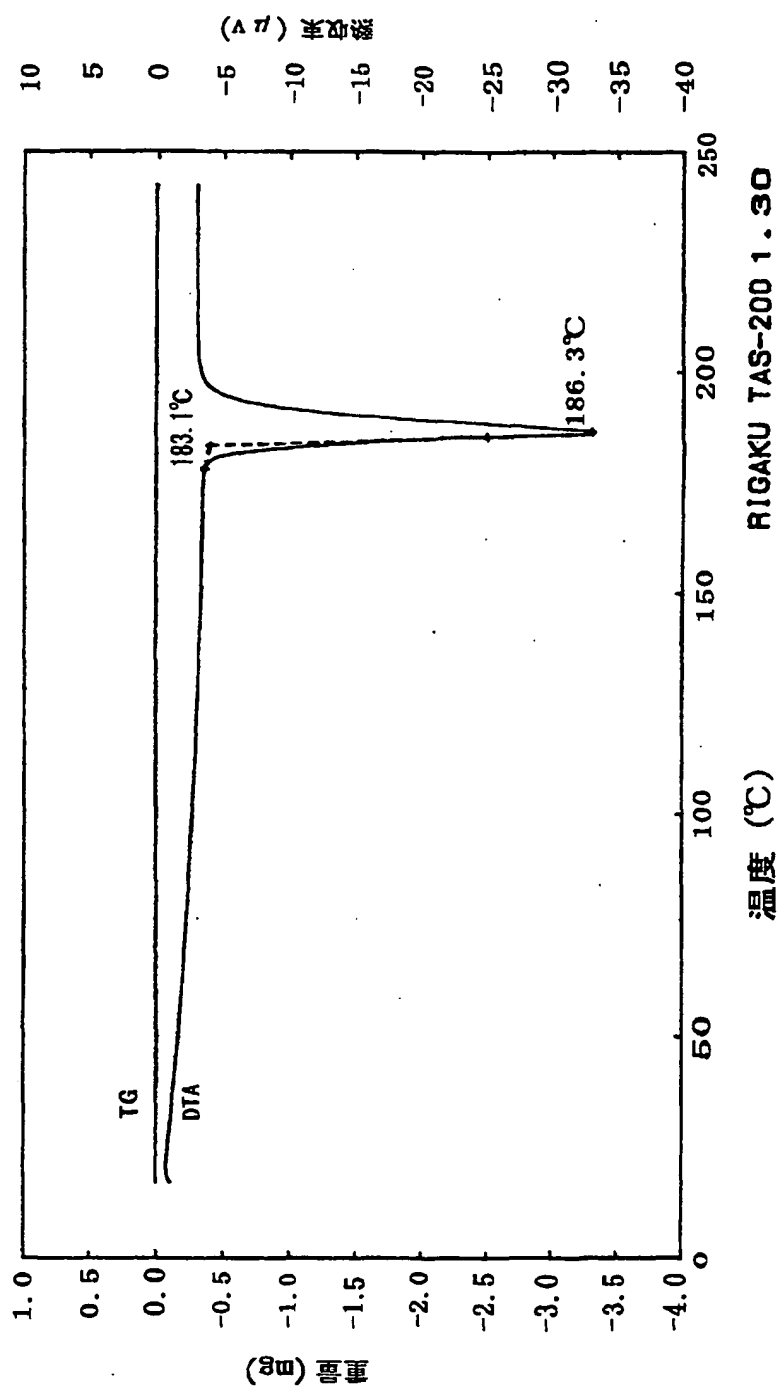


3 / 4

第 3 図



第 4 図



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/03450

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07D277/34 // A61K31/426, A61P3/10

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07D277/00-277/593, A61K31/425-31/428, A61P3/10

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAPLUS (STN), REGISTRY (STN), WPI (DIALOG)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO, 96/38428, A1 (Kyorin Pharmaceutical Co., Ltd.), 05 December, 1996 (05.12.96), Claims; working example & JP, 9-48771, A Claims; working example & EP, 846693, A1 & US, 6001862, A & US, 6030990, A & US, 6147101, A & AU, 9658446, A & HU, 9802565, A2 & KR, 99022435, A	1-3
Y	JP, 8-217764, A (Shionogi & Co., Ltd.), 27 August, 1996 (27.08.96), Claims; Par. Nos. [0003] to [0007]; working example (Family: none)	1-3
Y	JP, 10-1476, A (Nissan Chemical Industries, Ltd.), 06 January, 1998 (06.01.98), Claims; Par. Nos. [0003], [0015]; working example & WO, 97/31908, A1 & US, 6043262, A & ZA, 9701637, A & AU, 9718126, A & CN, 1214684, A & BR, 9707770, A & KR, 99087291, A	1-3

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
 "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
 "E" earlier document but published on or after the international filing date
 "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
 "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
 "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
 "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
 "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
01 June, 2001 (01.06.01)Date of mailing of the international search report
12 June, 2001 (12.06.01)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/03450

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO, 99/31095, A1 (SmithKline Beecham PLC), 26 June, 1999 (26.06.99), & EP, 1040110, A1 & AU, 9919679, A & NO, 200003069, A & BR, 9813600, A & ZA, 9811506, A	1-3

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JPO1/03450

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl¹ C07D277/34 //A61K31/426, A61P3/10

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl¹ C07D277/00-277/593, A61K31/425-31/428, A61P3/10

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で利用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)
CAPLUS (STN), REGISTRY (STN), WPI (DIALOG)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名、及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	WO, 96/38428, A1 (杏林製菓株式会社), 5. 12月. 1996 (05. 12. 96), 特許請求の範囲, 実施例, & JP, 9-48771, A, 特許請求の範囲, 実施例, & EP, 846693, A1, & US, 6001862, A, & US, 6030990, A, & US, 6147101, A, & AU, 9658446, A, & HU, 9802565, A2, & KR, 99022435, A	1-3
Y	JP, 8-217764, A (塩野義製菓株式会社), 27. 8月. 1996 (27. 08. 96), 特許請求の範囲, [0003]-[0007], 実施例 (ファミリーなし)	1-3

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

01. 06. 01

国際調査報告の発送日

12.06.01

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

荒木 英則



4C 9736

電話番号 03-3581-1101 内線 3450

C (続き). 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	JP, 10-1476, A (日産化学工業株式会社), 6. 1月. 1998 (06. 01. 98), 特許請求の範囲, 【0003】, 【0015】, 実施例, & WO, 97/31908, A1, & US, 6043262, A, & ZA, 9701637, A, & AU, 9718126, A, & CN, 1214684, A, & BR, 9707770, A, & KR, 99087291, A	1-3
A	WO, 99/31095, A1 (SMITHKLINE BEECHAM PLC), 26. 6月. 1999 (26. 06. 99), & EP, 1040110, A1, & AU, 9919679, A, & NO, 200003069, A, & BR, 9813600, A, & ZA, 9811506, A	1-3

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.